

BEST AVAILABLE COPY

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2.127.005

(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national

(A utiliser pour les paiements d'annuités
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'INPI)

72.01413

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 17 janvier 1972, à 14 h 47 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. - (Liste) n. 41 du 13-10-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 K X/00/A 23 G 3/00; A 61 K 7/00.

(71) Déposant : WARNER LAMBERT COMPANY, résidant aux États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Mar-Roger Hirsch, Conseil en brevets, 111-113, rue de Fléauilly, Paris (12).

(54) Compositions révélatrices.

(72) Invention de : Thomas F. McNamara et Howard Rubin.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le
20 janvier 1971, n. 108.212 aux noms de Thomas F. McNamara et Howard Rubin.

On a découvert que les qualités des collutaires, menthes, parfums pulvérisés pour haleines et pastes dentifriées permettant de masquer les odeurs, sont améliorées d'une façon inattendue par l'addition d'un ou plusieurs corps d'un groupe sélectionné de composés réodorants. On a constaté, jusqu'à présent, 5 que ces composés, que l'on appelle réodorants, sont constitués par des terpènes et ils se distinguent par leur capacité à accroître l'efficacité de masquage des odeurs d'autres composés lorsque ces premiers sont présents en des quantités mineures.

Les propriétés de masquage des odeurs ou propriétés déodorisantes des 10 parfums et arômes sont bien connues. Les huiles de fleurs sont dotées de propriétés de masquage des odeurs bien connues mais lorsqu'on les utilise seules, elles donnent lieu à des sensations étranges et souvent désagréables. Il est évident, par conséquent, que tous les parfums ou arômes ne sont pas nécessairement esthétiquement acceptables en ce qui concerne la réduction des mauvaises 15 odeurs et qu'ils peuvent même d'ailleurs ne pas être capables de les réduire de quelque degré que ce soit.

Les composés réodorants s'étant avérés acceptables, jusqu'à présent, en vue 20 de leur utilisation dans les compositions de la présente invention comprennent l'alpha-ionone, l'alpha-méthyl ionone, le citral, le formiate de geranyle et l'acétate de geranyle, lesquels sont des terpènes. Cependant, d'autres composés sont sous étude lesquels, bien qu'ils ne soient pas chimiquement apparentés, sont dotés de propriétés réodorantes certaines telles que définies ci-dessus. Il a été déterminé, en outre, que quelques terpènes seulement sont dotés de 25 qualités réodorantes bien que de nombreux terpènes, lorsqu'on les utilise en fortes concentrations, peuvent être désinnes comme parfums et arômes.

La détermination des propriétés réodorantes de diverses substances a été effectuée à la fois *in vivo* et *in vitro*. Les résultats obtenus lorsqu'on utilise 30 les deux procédés permettent d'obtenir une bonne corrélation en ce qui concerne la mesure des propriétés réodorantes. On a utilisé la méthode organoleptique pour mesurer le pouvoir réodorant dans chaque cas, c'est-à-dire, on a utilisé des jury composés de personnes expérimentées, en ce qui concerne de telles déterminations, en vue d'évaluer l'efficacité des compositions renfermant de faibles 35 quantités de composés érouvés pour leurs propriétés réodorantes par estimation de l'intensité et de la qualité de certaines odeurs.

De nombreuses évaluations ont été effectuées à l'aide de techniques *in vitro* en vue de sélectionner d'éventuels composés réodorants. Un procédé permettant d'exécuter de tels essais a été mis au point en vue d'évaluer ces composés ainsi

que leur effet masquant vis-à-vis de sources puissantes d'odeur telles que de la salive ayant été incubée par vieillissement dans un tube à essai, de l'oignon, de l'ail et de la fumée de tabac. La salive incubée présente la mauvaise odeur caractéristique et typique se manifestant dans la bouche et que l'on appelle généralement mauvaise haleine.

5 On prépare la salive incubée de la manière suivante :

On recueille de la salive complète de donneurs choisis au hasard, que l'on réunit et introduit dans des tubes à essai (tubes de 10 cc) et incube à 37°C pendant 18 heures. On refroidit les tubes et les bouche.

10 On prépare de l'huile d'oignon, disponible dans le commerce, sous forme d'un concentré odoriférant comme suit : 2 cc d'éthanol à 95%; 2cc de produit connu sous la dénomination de Tween 80; 0,1 cc d'huile d'oignon; eau q.s.p. 100 cc de concentré. On utilise cette solution mère pour la préparation de solutions d'huile d'oignon diluées renfermant 0,5 cc de solution-mère + 249,5 cc

15 d'eau.

On prépare une solution-mère de concentré d'huile d'ail naturelle comme suit :

2,0 cc d'éthanol à 95%
2,0 cc de polysorbate 80
0,05 cc d'huile d'ail
eau q.s.p. 200 cc

20 On utilise 5 cc de ce concentré avec 245 cc d'eau pour préparer les solutions utilisées dans les essais.

On obtient l'odeur de la fumée de tabac en faisant bâbordor la fumée provenant de 12 cigarettes dans 400 cc d'éthanol aqueux à 5%.

25 On a considéré deux facteurs comme étant significatifs pour la définition d'un réodorant : la concentration étalonnée d'un réodorant exigée pour masquer une odeur et la volatilité du composé réodorant. Cette dernière considération est basée sur la possibilité que la source de mauvaise odeur est plutôt masquée que détruite par le réodorant antagoniste. Par conséquent, l'efficacité du réodorant est fonction, en partie, de sa capacité à se volatiliser de façon compétitive avec la mauvaise odeur, quelle qu'elle soit, susceptible de se trouver présente.

30 On a déterminé les facteurs de concentration et de volatilité effectives pour divers composés réodorants éventuels. On détermine la concentration effective d'un réodorant de la manière suivante :

35 On introduit 1 cc de la matière malodorante étalonnée décrite précédemment dans cinq bouteilles bouchées et ensuite, 1, 2 3, 4 ou 5 cc des compositions réodorantes à évaluer. Un jury d'essai indique quels échantillons sont encore malodorants et à quel degré, ainsi que ceux qui sont dépourvus d'odeur.

Les essais qui indiquent une réaction aux environs de laquelle l'odeur semble être masquée sont raffinés d'une façon supplémentaire par l'addition de réodorant à des échantillons comparables de 1 cc par incrément de 0,2 cc en commençant à la concentration immédiate précédente, à laquelle la mauvaise odeur était encore perceptible, en vue de déterminer la concentration à laquelle la mauvaise odeur est masquée. Cette valeur correspond au nombre de cc de solution de réodorant nécessaire pour vaincre la mauvaise odeur particulière.

Un second facteur que l'on considère dans la sélection de composés réodorants éventuels est celui de la volatilité. Des essais sont pratiqués sur des composés en combinaison avec des sources connues de mauvaises odeurs en vue de déterminer si, sous des conditions aussi équivalentes que possible, des quantités efficaces de réodorant atteignent les narines par comparaison à des mauvaises odeurs particulières. Des juges évaluent les combinaisons de mauvaise odeur et de réodorant en notant le temps en minutes et en 1/100ème de minutes estimé nécessaire au masquage de la mauvaise odeur par le composé réodorant. Cette épreuve ne peut être effectuée que pendant 10 minutes au maximum.

On multiplie les deux valeurs numériques obtenues en opérant suivant les procédures ci-dessus. Les composés donnant lieu à une valeur réodorante de 50 ne sont pas dotés d'une activité réodorante telle que définie dans le présent mémoire.

La méthode d'obtention de cette valeur réodorante est indiquée dans le tableau hypothétique suivant où l'on a présenté les résultats de la dilution d'une source de mauvaise odeur avec une solution réodorante et de la neutralisation d'une mauvaise odeur par une vapeur provenant d'un réodorant :

	Dilution	Métonne de vapeurs ^a	Valeur réodorante
Composé A	1,6	5,0	8,0
Composé B	2,0	10,0	20,0
Composé C	0,5	1,66	0,83

^a Le temps est indiqué en minutes et en centièmes de minutes.
(Exemple : 1 minute 15 secondes correspondent à 1,25 minutes).

Cette conception de propriétés réodorantes marque un nouveau point de départ en ce qui concerne le développement de méthodes d'attaque destinées à

réoudra les problèmes de masquage d'odeurs et d'amélioration ou moins esthétique des odeurs d'odeur. Il est évident également, lorsque l'on considère les essais de sélection indiqués ci-dessous, que les composés de la présente invention sont généralement dotés de qualités permettant de susciter leur inclusion dans des aerosols rafraîchissant d'intérieurs et autres compositions destinées à combattre des odeurs indésirables.

On a choisi le chiffre 50 comme valeur réodorante correspondant à des compositions sans activité réodorante appréciable; un chiffre d'environ 30 correspond à une activité réodorante éventuelle, d'une valeur réodorante suffisamment faible pour justifier des études supplémentaires et toute valeur sensiblement inférieure correspond à une activité incontestable.

Dès que l'idée directrice portant sur les réodorants a été formulée, on a supposé qu'il suffisait de choisir des parfums et arômes évitables comme réodorants probables. Il n'en a pas été ainsi. Il ne s'est manifesté aucun corrélation perceptible entre les composés ayant une odeur agréable par eux-mêmes et leur efficacité en tant que réodorants. Plusieurs composés éprouvés étaient non seulement dépourvus de toute efficacité réodorante mais ont donné lieu, lors de leur utilisation en vue de masquer des odeurs désagréables, à une odeur résultante autre que l'odeur désagréable originale.

A titre d'exemple de cette observation, on peut citer le cas de salive ayant été incubée et mélangée individuellement avec l'aldehyde cinnamique et l'ambrettolide, lesquels possèdent tous deux des arômes agréables mais qui en combinaison individuellement avec de la salive incubée donnent lieu à une odeur plus désagréable que la salive incubée seule. D'autres composés d'arôme léger et neutre ont manifesté, d'une façon inattendue, des qualités réodorantes exceptionnelles lors de leur épreuve. Soixante-sept possibilités ont été sélectionnées et on a noté que onze d'entre elles étaient dotées d'un pouvoir réodorant suffisant pour justifier des expériences supplémentaires, les cinq composés de la présente invention s'étant avérés des réodorants supérieurs.

Un échantillonnage de divers terpènes est présenté ci-dessous. Les valeurs réodorantes ont été obtenues suivant les procédés décrits ci-dessus.

Il est évident, lorsque l'on compare les résultats, que les homologues adjacents ne présentent pas nécessairement un rapport avec le pouvoir réodorant.

Les demanderesses ne désirent pas être liées à une explication quelconque du phénomène du pouvoir réodorant, mais on peut théoriser que cette propriété d'un composé provient soit d'une capacité de blocage des sites récepteurs d'odeurs de l'épithélium olfactif ou des faibles seuils olfactifs du composé et éventuellement d'une combinaison de ces deux facteurs. Ce dernier facteur est

À la base de la facilité de détection du composé réodorant lorsque celui-ci est présent en combinaison avec d'autres odeurs.

	Réodorant	VALEUR REODORANTE			
		Selive	Oignon	AII	Tabac
5	Formiate de néronyle	12,21	4,87	18,00	5,50
	Acétate de néronyle	6,24	5,40	40,00	----
	Propionate de néronyle	43,00	50,00	50,00	50,00
	Butyrate de néronyle	32,26	38,25	42,00	50,00
	Géraniol	33,44	50,00	50,00	50,00
	Citral	16,17	7,36	13,22	14,50
	Alpha-Ionone	3,75	0,50	1,22	1,80
	Méthyl Ionone	6,20	----	----	----
	Béta-Ionone	50,00	----	----	----

15 D'autres essais sur des sujets humains présentant des problèmes de mau-
vaise haleine ont été effectués en utilisant l'alpha-ionone comme réodorant.
On a fait appel à un jury composé de cinq juges expérimentés afin de contrôler
l'haleine des participants. Les participants sont tenus hors de vue des juges
et leur haleine est envoyée vers les narines du juge au moyen d'un tube de
verre cylindrique normalisé. Les échantillons sont administrés à des interval-
les d'au moins 90 secondes afin d'éviter toute fatigue olfactive.

20 Les méthodes *in vivo* ont été raffinées en pratiquant des jugements mul-
tiples et jugements doubles. Pour ces derniers, un sujet que l'on vient d'évaluer
est présenté une seconde fois aux juges sans que ceux-ci puissent connaître son
identité, et on compare les deux évaluations. Dans 85% environ des estimations
le classement des juges est identique ou à 1 point près par rapport au classement
précédent sur une échelle de classement allant de 1 à 9.

25 Trois cent onze sujets ont été examinés en utilisant trois bases de parfums
incorporés dans des bases de collutoires classiques comprenant un ou trois par-
fums, à savoir, le parfum I, du jus d'orange et de la menthe. On a utilisé ces

trois formulations telles quelles et avec des additions de quantités mineures d'alpha-ionone s'élèvent à 100, 500 et 1000 parties en poids par million.

On a établi une valeur de base de l'haleine en procédant à un échantillonnage au hasard de la population à éprouver en utilisant une échelle allant de 1 à 9, le chiffre 5 indiquant un état neutre ou presque inodore, un chiffre inférieur indiquant une odeur progressivement aordable et les chiffres supérieurs à 5 indiquant progressivement une odeur de plus en plus désagréable. L'étalon pour le chiffre 9 est l'odeur de la salive incubée.

Les résultats des essais indiquant que les collutoires parfumés sans réodoraient réduisent l'odeur de l'haleine à des degrés différents, la menthe étant la plus efficace, le parfum 1 moins efficace et le jus d'orange le moins efficace. La qualité de l'odeur de l'haleine est encore améliorée lorsque l'on incorpore des quantités accrues d'alpha-ionone dans les collutoires. On a obtenu ces résultats en ajoutant l'alpha-ionone en concentrations de 100, 500 et 1000 parties par million.

Les exemples suivants sont illustratifs de modes de mise en oeuvre de la présente invention s'étant avérés particulièrement convenables pour l'obtention de résultats optimum en ce qui concerne l'amélioration de l'odeur de l'haleine par suite de l'utilisation de composés réodorants.

20 EXEMPLE 1

1.	Glycérine USP	100,0 g
2.	Solution de sorbitol USP	40,0 g
3.	Tween 60 SD	6,0 g
4.	Alcool SD 38°F	182,7 ml
5.	Cyclamate de sodium NF	1,6 g
6.	Poudre de saccharine sodique NF	0,16 g
7.	Parfum	0,753 g
8.	Alpha-ionone - super blanche	1,0 g
9.	FD&C rouge n°2 (100% de colorant)	0,6 mg
10.	FD&C jaune n° 6(100% de colorant)	10,0 mg
11.	Phosphate de sodium dibasique anhydre	1,1 g
12.	Acide citrique anhydre, USP, granules fins	0,72 g
13.	Eau purifiée USP	n.s.p. 1000,0 ml

35 Alcool SD 38F

Acide borique, granules USP	1,5100 g
Menthol USP	0,5526 g
Essence de cassia synthétique	0,0945 g
Alcool USP	180 ml

Volume Total : 182,7 ml

72 01413

2127005

Parfum I

Cassis

0,44176 g

Jus d'orange F-4521

0,31114 g

Essence de lavandin extra 30/32

0,00002 g

Parfum d'oranne absolu

0,00002 g

5

Procédé de préparation

Etape :

A. Ajouter 3 à 4 et mélanger. Ajouter 1 et 2. Continuer l'opération de mélange.

10

B. Ajouter 7 et 8 à A, mélanger pendant 15 minutes,

C. Amener B à 95% du volume final A l'aide de 13. Ajouter 5, 6, 11, et 12. Mélanger jusqu'à dissolution des matières solides et continuer le mélange jusqu'à obtention d'une solution limpide (environ 45 minutes),

15

D. Amener C au volume A l'aide de 13, bien mélanger et abandonner pendant une nuit à la température ambiante,

E. Filtrer,

F. Ajouter 9 et 10 à E et mélanger de nouveau.

20

Le collutoire préparé conformément à la description ci-dessus est ensuite additionné de quantités d'alpha-ionone en tant que réodorant, s'ajoutant à 100, 500 et 1000 parties par million en poids de composition. Les collutoires ainsi obtenus ont été jugés plus efficaces en ce qui concerne l'amélioration de l'heure de divers sujets selon un jury ayant examiné les échantillons suivant la méthode organoleptique décrite précédemment. On a utilisé le collutoire seul ainsi que le collutoire additionné de diverses quantités de réodorant et aussi le collutoire ci-dessus mais dont le parfum dans une série a été remplacé par le parfum à la menthe et dans une autre série par le parfum du jus d'oranne.

25

Les combinaisons évaluées sont comme suit :

1. Collutoire de l'exemple 1 + 100 ppm alpha-ionone

2. Collutoire de l'exemple 1 + 500 ppm alpha-ionone

30

3. Collutoire de l'exemple 1 + 1000 ppm alpha-ionone

Trois compositions comme sous 1', 2' et 3' sauf que l'on remplace le parfum de chacune d'entre elles par la menthe.

Trois compositions comme sous 1', 2' et 3' sauf que l'on remplace le parfum de chacune d'entre elles par le jus d'oranne.

35

Trois compositions sans réodorant mais dans lesquelles on utilise le parfum I, la menthe et le jus d'oranne.

L'évaluation qualitative de ces 12 combinaisons de bases de collutoire sans réodorant, avec 100 parties par million, 500 parties par million et 1000 parties par million du parfum I de l'exemple 1, du parfum à la menthe ou du jus d'oranne se présente comme suit :

Le collutoire renfermant 10 parfum à la menthe et 1000 parties par million de réodorant constitue la combinaison présentant la plus forte dilution de mauvaise odeur, laquelle est suivie d'autres combinaisons en ordre décroissant :

- Parfum I - 1000 parties par million de réodorant.
- Parfum du jus d'orange - 1000 parties par million de réodorant
- Parfum I - 500 parties par million de réodorant
- Parfum à la menthe - 500 parties par million de réodorant
- Parfum au jus d'orange - 500 parties par million de réodorant
- Parfum à la menthe - sans réodorant
- Parfum ou jus d'orange - 100 parties par million de réodorant
- Parfum I - 100 parties par million de réodorant
- Parfum à la menthe - 100 parties par million de réodorant
- Parfum I - sans réodorant
- Parfum au jus d'orange - sans réodorant

Il est évident, d'une façon générale, que l'action réodorante du composé s'accroît avec l'augmentation de la quantité présente et que divers parfums dans les compositions influencent également leurs capacités de masquage d'odeurs.

On a également constaté que les réodorants sont utiles en combinaison avec du chewing gum, avec de la menthe pressée et avec des formulations de bonbons en losanges. En général, le réodorant est incorporé dans ces formulations à l'état pur et non pas sous forme de solution diluée. On utilise l'alpha-ionone à l'état pur et non pas sous forme de solution diluée. On utilise l'alpha-ionone à l'état pur, et on a ainsi un liquide huileux que l'on combine facilement avec les constituants habituels de ces produits.

Toutes les quantités dans les exemples suivants sont données en parties en poids :

<u>chevinn gum, Exemple 1</u>	
- base de cuir	20%
- Sucre	64%
- sirop de maïs	15%
- parfum	1%
- composés réodorants	10-1000 parties/million

72 01413

9

2127005

— Menthe pressée, Exemple 3

5	- Sucre	94,75%
	- Sirop de maïs	4%
	- Séарат de magnésium	1%
	- Parfum	0,25%
	- Composés réodorants	10 à 1000 parties/million

— Bonbons en lanières , Exemple 4

10	- Sucre	64%
	- Sirop de maïs	35%
	- Parfum	1%
	- Composés réodorants	10 à 1000 parties/million

Les composés réodorants ajoutés dans les gammes indiquées ne modifient pas sensiblement l'aspect physique du produit fini.

15 Les propriétés du composé réodorant ne sont pas altérées par les procédés de préparation de ces diverses compositions.

EXEMPLE V

On prépare une composition préférée de collutoire comme suit :

1.	Glycérine USP	50,0000 g
20	2. Solution de sorbitol USP	100,0000 g
	3. Alcool SD 388 pour collutoire réodorant H6680 25	253,2000 ml
	4. Poudre NF de saccharine sodique	1,2000 g
	5. Phosphate de sodium dibasique anhydre	0,1600 g
	6. Phosphate de sodium monobasique cristallin	1,2000 g
25	7. Tween 80 SD	15,0000 g
	8. Menthol USP	0,0040 g
	9. Imitation de rafraîchissant oral (9/702559)	1,0000 g
	10. Parfum de collutoire V-3N.278	1,0000 g
	11. Alpha-ionone	1,0000 g
30	12. FD&C bleu n°1 (100% par rapport au colorant)	0,0020 g
	13. DAC jaune n° 10 (100% par rapport au colorant)	0,0100 g
	14. Eau, déionisée USP q.s.p.	1,0000 L

— Alcool SD 388

35	1. Menthol USP	1,5960 g
	2. Essence de menthe poivrée USP	1,4000 g
	3. Alcool 95% USP	250,0000 ml

Procédé de préparation

- A. Ajouter 7 à 3 et bien mélanger,
- B. Ajouter 8, 9, 10 et 11 et bien mélanger,
- C. Tout en mélangeant rapidement, ajouter lentement 14 à environ la moitié du volume final. Mélanger jusqu'à obtention d'une solution limpide,
- D. Ajouter 1 et 2 à C et bien mélanger,
- E. Ajouter 14 jusqu'au 2/3 du volume final. Bien mélanger,
- F. Ajouter et dissoudre 4, 5 et 6 dans E,
- G. q.s.p. au volume final avec 14. Mélanger de part en part,
- H. Filtrer,
- I. Déterminer le volume du filtrat,
- J. Ajouter 12 sous forme d'une solution aqueuse à 0, 1% ajustée au volume du filtrat (théoriquement 210 ml/1000 ml),
- K. Ajouter 13 sous forme d'une solution aqueuse à 1,0% ajustée au volume du filtrat (théoriquement 1,0 ml/1000 ml),
- L. Mélanger de part en part.

Le collutaire ainsi obtenu est au moins équivalent à celui de l'exemple 1, renfermant le parfum à la menthe et 1000 ppm d'alph-ionone, en ce qui concerne l'amélioration de l'haleine. Il présente un aspect vert clair et se caractérise par l'odeur et le goût de menthe épicee. Son goût est généralement agréable et il subsiste pendant un certain temps après son utilisation.

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux exemples donnés ci-dessus, elle est susceptible de nombreuses autres variantes, accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans que l'on s'écarte pour cela de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1.- Compositions ayant pour but de vaincre les mauvaises odeurs caractérisées en ce que l'efficacité des compositions classiques est améliorée d'une façon significative par l'addition à celles-ci d'une quantité mineure d'un ou plusieurs composés réodorants.

5 2.- Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que la quantité de réodorant présente, en poids, est comprise entre 10 et 2000 parties par million.

10 3.- Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce que le composé réodorant est un terpène sélectionné dans le groupe constitué par l'alpha-ionone, l'alpha-méthyllionone, le citral, le formiate de geranyl et l'acétate de geranyl.

15 4.- Collutorias, parfums pour halènes, pâtes dentifrices et menthes, caractérisés en ce qu'ils contiennent un ou plusieurs composants réodorants consistant en terpènes sélectionnés dans le groupe constitué par l'alpha-ionone, l'alpha-méthyllionone, le citral, le formiate de geranyl et l'acétato de geranyl.

5.- Collutorias, parfums pour halènes, pâtes dentifrices et menthes selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils contiennent 10 à 2000 ppm, en poids, du ou des dits composants réodorants.